

胞二磷胆碱联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效观察

侯 静, 王凌云, 张 勇

中国人民解放军第三一三医院 神经内科, 辽宁 葫芦岛 125000

摘 要: **目的** 观察胞二磷胆碱联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取解放军第三一三医院 2013 年 1 月—2016 年 12 月收治的 110 例急性脑梗死患者为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 55 例。对照组患者静脉泵入注射用阿替普酶, 0.9 mg/kg, 最大剂量为 90 mg, 1 min 内静脉推注 10%, 然后 60 min 内匀速静脉泵入余下剂量。治疗组在对照组的基础上静脉滴注胞二磷胆碱注射液, 0.75 g 加入 250 mL 生理盐水, 持续时间 >40 min, 1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 和 Barthel 指数评定量表 (BI) 评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 74.55%、90.91%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 7、14 d 后, 两组患者的 NIHSS 评分较治疗前明显降低, BI 评分明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 NIHSS、BI 评分明显优于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 胞二磷胆碱联合阿替普酶治疗急性脑梗死疗效显著, 可明显改善患者的神经功能和生存质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 胞二磷胆碱注射液; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; NIHSS 评分; BI 评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)02-0256-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.010

Clinical observation on citicoline combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

HOU Jing, WANG Lin-yun, ZHANG Yong

Department of Neurology, No. 313 Hospital of PLA, Huludao 125001, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical curative effect of citicoline combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (110 cases) with acute cerebral infarction in No. 313 Hospital of PLA from January 2013 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Patients in the control group were intravenous pumped with Alteplase for injection, 0.9 mg/kg, and the maximum dose was 90 mg. 10% of the dose was injected in 1 min, and then the other dose was intravenous pumped in 60 min with a constant speed. Patients in the treatment group were iv administered with Citicoline Injection, 0.75 g added into normal saline 250 mL, and duration time was more than 40 min, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS and BI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 74.55% and 90.91%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but the BI scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NIHSS and BI scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Citicoline combined with alteplase has good effect in treatment of acute cerebral infarction, and can improve the nerve function and quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Citicoline Injection; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; NIHSS scores; BI scores

卒中已经成为人类致死及致残的主要病因^[1], 其中脑梗死 (缺血性卒中) 是主要的临床类型, 占卒中的 60%~80%。其发生机制是由于脑部血供发

生异常而引起的脑组织坏死, 导致脑细胞迅速凋亡。因此对于急性脑梗死的患者, 应紧急进行神经系统评估, 尽早给予有效治疗措施, 可减少致残率和致

收稿日期: 2017-08-11

作者简介: 侯 静, 女, 研究方向为脑血管病和自身免疫性疾病。Tel: (0429)3130724 E-mail: 550154915@qq.com

死率,减轻家庭和社会负担。纵观急性脑梗死的治疗演变过程,及早给予重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓是目前治疗急性脑梗死最有效的方法^[2],但是如何达到最佳的效果以最大限度地保护、改善急性脑梗死患者神经功能仍需进一步研究。阿替普酶是第3代新型溶栓药物,可促进脑部缺血半暗带供血恢复,临床研究表明其治疗脑梗死疗效显著^[3]。胞二磷胆碱是核苷衍生物,具有神经保护作用,通过促进脑梗死患者脑部组织中膜磷脂的合成和游离的脂肪酸的清除,对促进大脑功能的恢复和促进苏醒,具有一定作用^[4]。胞二磷胆碱作为神经保护剂写入中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[5],为急性脑梗死的治疗提供了一个新的治疗方向。本研究旨在观察阿替普酶联合胞二磷胆碱治疗急性脑梗死的临床效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取解放军第三一三医院 2013 年 1 月—2016 年 12 月收治的 110 例急性脑梗死患者为研究对象,其中男 55 例,女 55 例,年龄 40~75 岁,发病至入院时间 85 min~4.5 h;内囊梗死 21 例,脑干梗死 19 例,一侧额顶叶梗死 33 例,一侧额颞叶梗死 37 例;合并糖尿病 35 例,高血压 29 例,心脏病 19 例,其中房颤患者 9 例,高脂血症 27 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中脑梗死的相关诊断标准^[5],经 CT 检查排除出血性脑卒中;(2)年龄 ≥ 18 岁,临床资料准确完整;发病至入院时间在 4.5 h 内;(3)患者或家属签订知情同意书,自愿参加。

排除标准:(1)近 3 个月有重大头颅外伤史或卒中史;可疑蛛网膜下腔出血;(2)近 1 周内有不压迫止血部位的动脉穿刺;(3)既往有颅内出血;颅内肿瘤,动静脉畸形,动脉瘤;(4)近期有颅内或椎管内手术;血压升高:收缩压 ≥ 180 mmHg (1 mmHg=133 Pa),或舒张压 ≥ 100 mmHg;(5)活动性内出血;(6)急性出血倾向,包括血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 或其他情况;(7)48 h 内接受过肝素治疗,活化部分凝血活酶时间(APTT)超过正常上限;(8)已口服抗凝剂者国际标准化比值(INR) > 1.7 或凝血酶原时间(PT) > 1.5 s;(9)目前正在使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂,各种敏感的实验室检查异常(如 APTT、INR、血小板计数、ECT、

TT 或恰当的 Xa 因子活性等);(10)血糖 < 2.7 mmol/L;CT 提示多脑叶脑梗死(低密度影 $> 1/3$ 大脑半球)。

1.3 药物

注射用阿替普酶由 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 生产,规格 20 mg/支,产品批号 2033121;胞二磷胆碱注射液由吉林百年汉克制药有限公司生产,规格 2 mL:250 mg;产品批号 20120115。

1.4 分组及给药方法

随机将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 55 例。其中对照组男 27 例,女 28 例;年龄 41~74 岁,平均年龄 (58.91 ± 9.55) 岁;发病至入院时间 85 min~4.5 h,平均时间 (158.40 ± 48.72) min;内囊梗死 11 例;脑干梗死 10 例;一侧额顶叶梗死 16 例;一侧额颞叶梗死 18 例;合并症糖尿病 18 例,高血压 14 例,心脏病 9 例,其中房颤患者 4 例,高脂血症 14 例;治疗组男 28 例,女 27 例;年龄 40~75 岁,平均年龄 (58.73 ± 9.68) 岁;发病至入院时间 85 min~4.5 h,平均时间 (159.45 ± 47.70) min;内囊梗死 10 例,脑干梗死 9 例,一侧额顶叶梗死 17 例;一侧额颞叶梗死 19 例;合并症糖尿病 17 例,高血压 15 例,心脏病 10 例,其中房颤患者 5 例,高脂血症 13 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者溶栓前先称体质量、床旁监测心电图、血压、呼吸、脉搏、血氧饱和度,建立静脉通道,并嘱患者放松心情。对照组患者静脉泵入注射用阿替普酶,0.9 mg/kg,最大剂量为 90 mg,1 min 内静脉推注 10%,然后 60 min 内匀速静脉泵入余下剂量。治疗组在对照组的基础上静脉滴注胞二磷胆碱注射液,0.75 g 加入 250 mL 生理盐水,持续时间 > 40 min,1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.5 疗效评判标准^[6]

显效:患者生活能力恢复正常,神经功能缺损评分减少 46%~100%;有效:患者部分生活能力恢复正常,神经功能缺损评分减少 18%~45%;无效:生活能力极差,神经功能缺损评分减少 $< 17\%$ 。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 神经功能损伤评分标准 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[6]进行评价,其包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、

肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍和忽视症共11个项目,各项分数加起来,总分数越低说明神经功能恢复越好。

1.6.2 Barthel 指数评定量表 (BI)^[7] 采用 BI 评分评价日常生活能力,该评分包括进食、洗澡、穿衣、如厕等10个方面,60~100分为轻度障碍,40~60分为中度障碍,≤40分为重度障碍。

1.7 不良反应

观察两组患者的牙龈出血,头痛,恶心、呕吐,皮疹和胸闷症状的现象。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以%表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效25例,有效16例,无效

10例,总有效率为74.55%;治疗组显效29例,有效21例,无效5例,总有效率为90.91%,两组患者总有效率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组 NIHSS 和 BI 评分比较

治疗7、14 d后,两组患者 NIHSS 评分较治疗前明显降低,BI评分明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗7、14 d后,治疗组 NIHSS 评分明显低于同期对照组,BI评分明显高于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组不良反应比较

治疗期间,对照组牙龈出血4例,头痛2例,恶心呕吐1例,皮疹1例,胸闷2例,不良反应发生率为16.36%;治疗组牙龈出血5例,头痛1例,皮疹1例,胸闷1例,不良反应发生率为14.55%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	25	16	14	74.55
治疗	55	29	21	5	90.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 NIHSS 和 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 55$)

Table 2 Comparison on NIHSS and BI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 55$)

组别	NIHSS 评分				BI 评分			
	治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d
对照	13.49 ± 4.94	10.71 ± 6.81	8.67 ± 4.23*	5.91 ± 3.41*	69.27 ± 16.00	72.55 ± 15.66	76.27 ± 14.34*	82.64 ± 9.95*
治疗	13.51 ± 5.00	10.62 ± 4.38	6.58 ± 3.82*▲	3.62 ± 2.89*▲	69.64 ± 17.21	73.09 ± 16.98	82.45 ± 13.29*▲	89.91 ± 8.47*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗后同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after the treatment in the same period

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	牙龈出血/例	头痛/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	胸闷/例	发生率/%
对照	55	4	2	1	1	2	16.36
治疗	55	5	1	0	1	1	14.55

3 讨论

近年来,伴随人口老龄化进一步加剧及人们生活习惯的不断改变,急性脑梗死在我国的发病率呈现明显的上升趋势,严重危害患者的身体健康,影响生活

质量。急性脑梗死主要是由于供血动脉粥样硬化形成血栓或栓塞导致管腔狭窄、堵塞而引起供血中断,导致脑组织缺血、缺氧而坏死。在急性脑梗死的早期治疗中,抢救缺血半暗带是关的环节。

美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)或欧洲缺血性脑血管病诊治指南,及中国急性缺血性脑卒中诊治指南,均推荐阿替普酶静脉溶栓治疗作为急性脑梗死早期治疗的首选方法。阿替普酶是第3代新型溶栓药物,其主要通过赖氨酸残基与纤维蛋白结合,并激活与纤维蛋白结合的纤溶酶原转变为纤溶酶,使网状无活性的纤维蛋白降解,血栓溶解,闭塞血管开通,促进脑部缺血半暗带供血恢复,目前推荐脑梗死发病4.5 h内使用此药^[8]。胞二磷胆碱是核苷衍生物,是一种细胞膜稳定剂,具有神经保护作用,还可以通过降低脑血管阻力,增加脑血流,促进脑物质代谢,改善循环。另外通过促进脑梗死患者脑部组织中膜磷脂的合成和游离的脂肪酸的清除,增强脑干网状结构上行激活系统的机能,增强锥体系统的机能,改善运动麻痹,对促进大脑功能的恢复和促进苏醒具有一定作用。研究结果表明,胞二磷胆碱注射液在改善急性脑梗死神经功能缺损方面具有良好的效果,不受脑梗死发病时间的限制,能在第一时间应用于脑梗死的患者,改善疗效^[9-11]。急性脑梗死患者在溶栓的同时使用胞二磷胆碱注射液治疗的临床研究较少。本研究结果提示治疗14 d后,在神经功能和日常生活能力恢复方面,阿替普酶和胞二磷胆碱联合使用较单独使用阿替普酶效果更佳,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组的总有效率为90.91%,对照组总有效率为74.55%,治疗组的临床效果更理想,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在不良反应方面差异无统计学意义。阿替普酶的主要作用是改善急性脑梗死缺血半暗带的血流,对于缺血半暗带已经受损的脑组织细胞作用较弱,而胞二磷胆碱恰好可以弥补这一不足,保护受损的神经细胞,促进缺血半暗带神经功能的恢复。

综上所述,胞二磷胆碱联合阿替普酶治疗急性

脑梗死疗效显著,可明显改善患者的神经功能和生存质量,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000 [J]. *Stroke*, 2000, 31(8): 2011-2023.
- [2] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [3] 于丽君, 邱学荣, 强家奇, 等. 阿替普酶静脉溶栓联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及安全性评价 [J]. 疑难病杂志, 2015, 14(4): 346-348, 352.
- [4] 高江飞. 丁苯酞联合胞二磷胆碱治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 163-165.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] 陈善佳, 周小炫, 方云华, 等. 日常生活活动力量表在脑卒中康复临床使用情况的调查 [J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(11): 1044-1049.
- [8] 常红, 许亚红, 陈琳. 缺血性脑卒中患者在阿替普酶静脉溶栓出血并发症的研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2015, 50(4): 459-462.
- [9] 吴达荣, 陈世文, 丛文东, 等. 尼莫地平联合胞二磷胆碱治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(3): 386-387.
- [10] 贺大权, 秦雪颖, 赵丹华, 等. 长春西汀联合胞二磷胆碱联合应用于脑梗塞的疗效于预后分析 [J]. 湖南师范大学学报: 医学报, 2016, 13(4): 110-112.
- [11] 黄连铭. 依达拉奉联合胞二磷胆碱治疗脑梗死的临床效果观察 [J]. 中国综合临床, 2015, 31(7): 621-623.